Lane Medical Library

Addition der Wirkung von einigen Analepticis zu Medinal

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

veterinär-medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Walter Mehl

Tierarzt aus Stadtroda in Thüringen

1930

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Addition der Wirkung von einigen Analepticis zu Medinal

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

veterinär-medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Walter Mehl

Tierarzt aus Stadtroda in Thüringen

1 9 3 0

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Gedruckt mit Genehmigung der veterinär-medizinischen Fakultät zu Gießen.
Referent: Prof. HILDEBRANDT

Sonderabdruck aus Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.
Bd. 151, Heft 1/2

In einer früheren Arbeit fand Tartler[1]) Gesetzmäßigkeiten beim Antagonismus zwischen Schlafmittel und Analeptikum, und zwar zeigte es sich, daß manche Analeptika nur in gewissem Dosierungsbereich auf schlafende Tiere aufweckend wirken. Bei höherer Dosierung nahm diese Wirkung ab. Daraus wurde auf das Vorhandensein einer lähmenden Komponente geschlossen. Ziel dieser Arbeit ist, festzustellen (möglichst zahlenmäßig), inwieweit sich diese Komponente auch bei solchen Dosen bemerkbar macht, bei denen als Test nicht Seitenlage oder Aufsitzen diente (Stellreflexe), sondern Leben oder Tod. Schon Tartler berichtete über Beobachtungen, die auch hier ein positives Ergebnis verhießen. Jedoch waren diese Versuche weder Ziel seiner Arbeit, noch waren sie in nur halbwegs ausreichender Zahl angestellt. Ohne weiteres war ein positives Resultat nicht zu erwarten, denn der Tod ist kein tiefer Schlaf bzw. der Tod wird durch Angriff an anderen Zentren verursacht als der Schlaf.

Methodik.

In der Methodik hielten wir uns cum grano salis an die von Tartler angegebene. Es kamen ebenfalls weiße Ratten zur Verwendung. Die tödliche Dosis des Analeptikums wurde einmal am normalen Tier und weiter an solchen, die vorher mit 20 mg Medinal/100 g Ratte behandelt waren, festgelegt.

Von Fehlerquellen sind zwei vermeidbare Gruppen zu unterscheiden. Zur ersten Gruppe gehört die Ernährung. Wir haben unsere Tiere mit Körnern sowie Milch und Weißbrot gefüttert. Ebenso gehört hierher der

1) Tartler, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1929, Bd. 143, S. 65.

Zeitpunkt der letzten Mahlzeit. Die Versuche wurden an Tieren, die gerade gefressen hatten, angestellt. Das taten wir deshalb, weil sich die Versuchszeit meist über den ganzen Tag erstreckte, die Tiere also gerade dann an Widerstandskraft durch Hunger nicht zu sehr eingebüßt haben sollten, wenn ein Spättod in Frage kam. Denn dieser Spättod konnte die größten Schwierigkeiten in der Beurteilung verursachen. Das durch die Futteraufnahme vermehrte Gewicht und die dadurch vermehrte Dosierung betrug etwa 7%, ein Fehler, der über alle Tiere fast gleichmäßig verteilt war. Jedenfalls konnte dieses Verfahren nicht wesentlich zur Vergrößerung der Streuung beitragen. Diese Momente beeinflußten die individuelle direkte Empfindlichkeit und wirkten sich sowohl am Anfang wie am Schluß des Versuches aus (durch Früh- oder Spättod).

Eine zweite Fehlergruppe entsteht in erster Linie dadurch, daß bei einem länger dauernden Versuche durch die Bewegungslosigkeit und anormale Haltung der Tiere die Abkühlung gefördert wird und zu einem unspezifischen Tode führen kann. Um diesen Fehler hintanzuhalten (nämlich die aus der Abkühlung resultierende erniedrigte Körpertemperatur), wurden die Tiere mit elektrischer Lampe gewärmt oder mit Zellstoff zugedeckt. Zur Kontrolle wurden Temperaturmessungen angestellt. Insbesondere haben wir nachts die Ratten an die Heizung gebracht und mit Zellstoff gegen Wärmeabgabe isoliert. Außerdem wurde für genügendes Futter und Wasser Sorge getragen, so daß etwa erwachte Tiere sogleich Nahrung aufnehmen und trinken konnten.

Die individuell verschiedene Empfindlichkeit ist an sich kein Fehler, sondern ist für die Konstitution der Spezies und das Mittel charakteristisch. Eine Abnahme der Körpertemperatur trat kurz vor dem Tode unvermeidbar ein.

Da das Ziel der Arbeit darin bestand, einen Toxizitätspunkt zu finden, nicht aber den ganzen Verlauf der Empfindlichkeit bei vergrößerter Dosis festzustellen, wurden die Gruppen, bei denen die Mortalität 0% oder 100% betrug, an Zahl kleiner angesetzt als die mittleren. Das würde also dem Vorschlag von Trevan[1]) entsprechen. Die Mortalitätspunkte um 50%, also auf dem steilsten Anstieg der Charakteristik, wurden besonders festgelegt, ohne sich an den genauen Vorschlag von Trevan zu halten, der die Punkte 25% und 75% bevorzugt.

Coffein.

a) Ohne Medinal.

Coffein wurde als Coffeinum natrio-benzoicum in 10%iger wässeriger Lösung subkutan gegeben. $1^1/_2$ Stunde post injectionem ist die Atmung beschleunigt. Krampfanfälle werden bis zur Gabe von 30 mg/100 g Ratte nur in Andeutungen (Zittern, Zuckungen) ausgelöst. Die Tiere liegen platt auf dem Boden, Bewegungen sind träge, schleichend oder ganz unterdrückt. Bei höheren Dosen nehmen sie Seitenlage ein. Der Zeitpunkt, bis die ersten Krampfanfälle auftreten, liegt sehr verschieden. Er kann sich bis zur 6. Stunde hinauszögern. Im Durchschnitt treten

1) Trevan, Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B, Bd. 101, S. 483.

sie nach 3 Stunden auf. Innerhalb 6—8 Stunden kommen die Tiere dann ad exitum. In derselben Zeit klingen bei den Überlebenden die Erscheinungen ab. Die tödliche Dosis ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1.

Dosis in mg/100 g Ratte	Mortalität relativ in %	Mortalität absolut	Überlebende	Zahl der Versuchstiere
30	—	—	4	4
35	25	1	3	4
40	50	8	8	16
45	75	9	3	12
50	100	4	—	4
60	100	4	—	4

b) Mit Medinal.

Das Schlafmittel wurde 70 Minuten vor der Coffeininjektion ebenfalls subkutan gegeben, und zwar 20 mg/100 g Ratte.

Das Vergiftungsbild schließt sich an das ohne Vorbehandlung mit Medinal an. Unterschiede zeigen sich merkwürdigerweise darin, daß die Krämpfe konstanter auftreten und heftiger werden. Die tödliche Dosis, für die Tartler vielleicht eine geringe Erniedrigung gefunden hatte, hielt sich bei unseren umfangreicheren Versuchen durchaus innerhalb der normalen Streuungsbreite. Die Versuche geben wir in Tabelle 2 wieder.

Tabelle 2.

Dosis in mg/100 g Ratte	Mortalität relativ in %	Mortalität absolut	Überlebende	Zahl der Versuchstiere
35	—	—	8	8
40	41	5	7	12
45	62	10	6	16
50	100	4	—	4
55	100	2	—	2
60	100	2	—	2

Ein Unterschied zeigt sich dagegen, wenn man die Zeiten bis zum Eintritt des Todes betrachtet. Während die Ratten ohne Medinal im Durchschnitt innerhalb 8 Stunden starben, dauerte es mit Medinal länger.

Man könnte nun denken, daß hier in Wirklichkeit ein Schutz gegen Coffein durch Medinal hervorgerufen würde, der sich aber deswegen nicht in den Mortalitätsziffern ausdrückt, weil die Medinalwirkung zu rasch abklingt, jedenfalls kaum bis zu der Zeit anhält, wo die Entscheidung über Leben oder Tod fällt. Um diesem Einwand entgegenzutreten, haben wir eine Versuchsreihe so angesetzt, daß wir nach der 6. Stunde, in der die Medinalwirkung normalerweise abklingt, eine Zusatzdosis von Medinal (20 mg/100 g Ratte) gaben. Es zeigte sich jedoch hierbei, daß die Mortalität eher etwas anstieg, wenn es auch nicht so viel ist, daß wir dieses für unsere Anschauungen in irgendeiner Richtung benutzen könnten.

Wir möchten also sagen, daß Medinal auf die Mortalität bei Coffeingabe keinen Einfluß hat.

Cardiazol.

a) Ohne Medinal.

Eine 5%ige wässerige Lösung wurde subkutan injiziert.

Im Symptombild sehen wir folgendes: Bei niedrigen Dosen (5,5 mg/100 g Ratte) traten 5—10 Minuten post injectionem Zuckungen und leichte tonisch-klonische Krampfanfälle auf. Zittern und Zuckungen sind in den anfallsfreien Pausen zu sehen. Die Tiere sind anfangs unruhig. Bei höherer Dosierung (6—7 mg) werden die Anfälle heftiger und wechseln mit solchen äußerst heftiger, konvulsiver Art ab. Auch Springkrämpfe treten auf, in denen die Tiere bis etwa 50 cm hoch springen. Die Wirkung setzt schnell ein und klingt rasch wieder ab. Innerhalb 20—60 Minuten haben die Ratten sich entweder erholt oder sind in dieser Zeit ad exitum gekommen. Die Versuche zur Bestimmung der tödlichen Dosis legen wir in Tabelle 3 nieder.

Tabelle 3.

Dosis in mg/100 g Ratte	Mortalität		Überlebende	Zahl der Versuchstiere
	relativ in %	absolut		
5,5	—	—	4	4
6	25	1	3	4
6,5	—	—	4	4
7	35	5	9	14
8	64	5	3	8
9	80	8	2	10
10	91	11	1	12
15	100	4	—	4

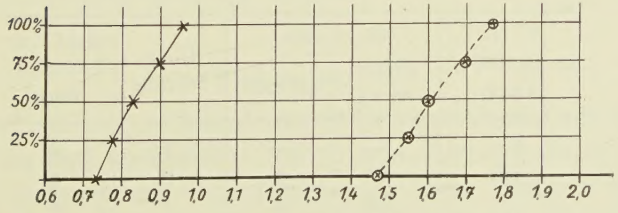
b) Mit Medinal.

Medinal wurde wiederum 20 mg/100 g Ratte 70 Minuten vor der Cardiazolinjektion subkutan gegeben. Wenige Minuten nach dieser erheben sich die Tiere aus ihrer Seitenlage, machen spontane Bewegungen und sind vollständig erwacht, wie das Tartler auch fand. Bei höheren Dosen treten heftige Krampfanfälle auf, die mit solchen leichterer Art abwechseln.

Auffällige Unterschiede bei der Behandlung mit Medinal fanden wir in der Dosierung. Wurde vorher das Narkotikum gegeben (genau wie bei Coffein 20 mg/100 g Ratte subkutan 70 Minuten vor Cardiazol), dann mußten wir die Cardiazolmenge auf das 5fache (!) gegenüber der des nicht vorbehandelten Tieres steigern, um in den Bereich der tödlichen Dosis zu gelangen. Der zweite Unterschied bestand darin, daß es länger dauerte, bis die Tiere zum Exitus kamen. Während sie ohne Medinal in niederer Dosierung in 2—90 Minuten starben, betrug die Zeit bei der Vorbehandlung mit Medinal mehrere Stunden, obgleich, wie schon erwähnt, die 5fache Dosis der tödlichen des normalen Tieres verabreicht wurde. Die Resultate geben wir in Tabelle 4 und Kurve 1 wieder.

Tabelle 4.

Dosis in mg/100 g Ratte	Mortalität relativ in %	Mortalität absolut	Überlebende	Zahl der Versuchstiere
10, 12, 20	—	—	6	6
30	—	—	4	4
35	25	1	3	4
40	50	7	7	14
50	75	9	3	12
60	90	9	1	10
80	100	6	—	6
100	100	4	—	1



Kurve 1. Mortalitätskurve von Cardiazol. Die Abszisse ist der Übersicht halber logarithmiert. Ordinate = Prozentsatz der Toten. Abszisse = Dosis. ×—× = mit Medinal. ⊕---⊕ = ohne Medinal.

Im Vergiftungsbild traten keinerlei Veränderungen auf. Die Erscheinungen sind dieselben wie sie ohne Medinal auch hervortreten. Der Unterschied besteht nur darin, daß sie alle auf eine höhere Dosis verschoben sind. In den normal wirksamen Dosen (4—10 mg) tritt wohl Erwachen ein, aber sonst sind keine oder nur angedeutete Krämpfe zu sehen. Wenn wir uns die Zeiten betrachten, wird augenfällig, daß der Frühtod auch bei den höheren Dosen vollkommen unterdrückt ist, daß der Tod also eigentlich erst dann eintritt, wenn die Medinaldosis abgeklungen ist.

Diese Erscheinung ist bei Cardiazol sehr viel augenfälliger als bei Coffein. Deshalb haben wir auch hier noch eine Versuchsreihe angesetzt, in der wir verschiedene Zusatzdosen von Medinal gaben. Dabei zeigte es sich, daß bei zweimaliger Wiederholung der Medinalgabe von zwölf Tieren, die 60 mg Cardiazol erhalten hatten, sechs überlebten, während bei einmaliger Gabe von zehn Tieren nur eines den Versuch überdauerte.

Einige Versuche mögen hier noch Erwähnung finden. Bei Medinaldosen, die sonst noch keinen Schlaf zur Folge haben (5 und 10 mg/100 g Ratte), zeigt sich auch hier deutlich die schützende Wirkung gegen Cardiazol, indem bei Vorbehandlung mit 10 mg Medinal 20 mg Cardiazol von zwei Tieren eines, bei 5 mg Medinal beide 10 mg Cardiazol vertrugen.

Camphogen.

a) Ohne Medinal.

Die unsichere Löslichkeit des Kampfers veranlaßte uns, Camphogen-Ingelheim in 2%iger Fabriklösung subkutan zu verwenden.

Im normalen Vergiftungsbild trat hier schon eine lähmende Komponente deutlich hervor. 20—30 Minuten post injectionem tritt Atembeschleunigung ein, worauf nach etwa 2 Stunden, je nach Dosierung, mehr oder weniger heftige Krampfanfälle tonisch-klonischer Art sich

Tabelle 5.

Dosis in mg/100 g Ratte	Mortalität relativ in %	Mortalität absolut	Überlebende	Zahl der Versuchstiere
6	—	—	4	4
6,5	50	2	2	4
7	50	2	2	4
7,5	75	3	1	4
8	75	3	1	4
8,5	100	4	—	4

einstellen. Dabei steigert sich die Atmung noch weiter, bis in etwa durchschnittlich 8 Stunden der Tod eintritt oder die Tiere sich erholt haben. Tabelle 5 gibt die Versuche wieder.

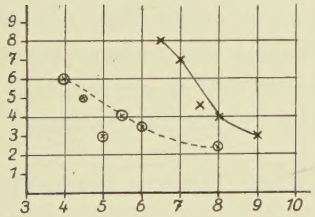
b) **Mit Medinal (bei gleichzeitiger Injektion).**

Wie bei den vorhergehenden Versuchen mit Medinal wurde auch hier 20 mg/100 g Ratte subkutan verabreicht. Um von vornherein zu vermeiden, daß die Wirkung des Camphogens erst dann einsetzt, wenn die Medinalwirkung abgeklungen ist, haben wir beide Mittel gleichzeitig, aber ortsgetrennt injiziert. Dabei stellte sich heraus, daß eine deutliche Senkung der tödlichen Dosis (bis fast auf die Hälfte) stattfand.

Die Ergebnisse sind aus Tabelle 6 ersichtlich. Auch die Zeiten bis zum Eintritt des Todes sind deutlich herabgesetzt. Diese Daten sind in Kurve 2 niedergelegt.

Tabelle 6.

Dosis in mg/100 g Ratte	Mortalität relativ in %	Mortalität absolut	Überlebende	Zahl der Versuchstiere
3	25	1	3	4
3,5	—	—	4	4
4	58	7	5	12
4,5	75	9	3	12
5	41	5	7	12
5,5	100	12	—	12
7,5	100	4	—	4



Kurve 2. Camphogenzeitkurve.
Ordinate = Stundenzahl.
Abszisse = Dosis.
⊕---⊕ = mit Medinal.
×—× = ohne Medinal.

Diskussion.

Die drei hier untersuchten Analeptika verhalten sich Medinal gegenüber auch dreifach verschieden. Aus unseren Versuchen ist zu ersehen, daß auch bezüglich der Organfunktionen, deren Versagen den Tod hervorruft, Medinal »Synergist« des Camphogens ist. Hier liegt die Annahme nahe, daß der Angriffspunkt identisch ist. Daß der Tod eintritt bei einem Mittel, das eine in höheren Dosen sich besonders mani-

festierende lähmende Komponente hat, ist verständlich. Dann aber erhebt sich die Frage: »Woran sterben die Tiere bei einem reinen Erregungsmittel?«

Wenn es in erster Linie die Krampfanfälle sind, wie es auch Wieland und Pulewka[1]) bei Pikrotoxin beschreiben, dann ist leicht einzusehen, daß Mittel, die Krampfanfälle unterdrücken, auch den Tod des Tieres verhindern. Dieses scheint der Vorgang zu sein, der bei unseren Cardiazolversuchen eine Rolle spielt. Insbesondere möchten wir hier auf die weitere Herabsetzung der tödlichen Dosis durch wiederholte Medinalgabe hinweisen.

Krampfanfälle bedeuten höchste Erregung. Wenn diese nun durch die Medinalgabe gedämpft wird, man also eine gewisse Lähmung oder Hemmung hervorruft, dann werden auch die Krampfanfälle unterdrückt. Erfolgt aber der Tod aus anderen Ursachen als durch Krämpfe (höchste Erregung), dann werden wir keine Herabsetzung der tödlichen Dosis zu erwarten haben. Deshalb kann man bei Coffein schon daraus, daß keine die Toxizität herabsetzende Wirkung mit Medinal erzielt wird, auf das Vorhandensein einer lähmenden Komponente schließen, die aber nicht identisch dem Medinal angreift sondern unabhängig von ihm wirkt.

Zusammenfassung.

Es wird untersucht, inwieweit durch kleine Medinalgaben die toxische Dosis von einigen Analepticis verändert wird.

Dabei zeigt sich, daß bei Coffein kein Einfluß vorhanden ist. Dagegen ist die toxische Dosis von Camphogen herabgesetzt, während die von Cardiazol erheblich gesteigert wird. Daraus ergibt sich, daß Medinal in weitem Ausmaße Antagonist des Cardiazols, in geringerer Ausdehnung aber Synergist des Camphogens ist, während Coffein unbeeinflußt bleibt, vorausgesetzt, daß man den eintretenden Tod als Test benutzt.

1) Wieland und Pulewka, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1927, Bd. 120, S. 174.

Lebenslauf.

Ich, Walter Erich Wilhelm Mehl, am 18. Juni 1897 in Stadtroda in Thüringen geboren, besuchte zuerst die Volks-, dann Mittelschule meiner Heimatstadt. 1910 bezog ich das Gymnasium zu Jena und verließ dieses im März 1916 um ins Heer einzutreten. Bis Ende 1918 habe ich Heeresdienst beim Feldartillerieregiment Nr. 403 geleistet. Befördert, ausgezeichnet und verwundet, wurde ich im Januar 1919 aus dem Heeresdienst entlassen. Hierauf legte ich im Oktober 1919 am Gymnasium in Weimar die Reifeprüfung ab. Im W.-S. 1919/20 bezog ich die Universität in Gießen um Veterinärmedizin zu studieren. W.-S. 1921/22 bestand ich hier die naturwissenschaftliche Prüfung und erwarb im Februar 1929 in Gießen die Approbation als Tierarzt. Seitdem bin ich als Tierarzt tätig gewesen.

Druck von Breitkopf & Härtel in Leipzig.